



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# **Parecer Técnico sobre a Vacina Sputnik V – Dados Avaliados Até o Momento**

**Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

**Qualidade**



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Desenvolvimento dos Lotes Comerciais da Vacina



Escala laboratorial  
(5L)

Lotes dos estudos clínicos



Escala  
intermediária  
(100L)



Escala comercial  
(1000L)

Lotes para o Brasil



Crédito das imagens:

<https://www.europeanmedical.info/chromatography/process-changes-and-product-comparability-for-commercial-manufacturing.html>

<https://bionet.com/technology/f3-bioreactor/>

<https://www.corning.com/kr/ko/products/life-sciences/products/media-sera-reagents/custom-media-sterile-solutions.html>



## Comparabilidade no processo de fabricação



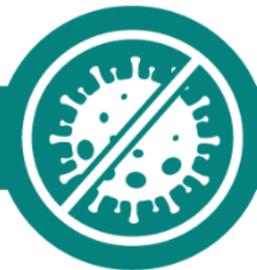
- As informações prestadas descrevem o processo de fabricação;
- Descrevem que o escalonamento de biorreatores de 5L para biorreatores de até 1.000L foi acompanhado de controle de qualidade do produto acabado de produtos intermediários;
- Descrevem relatório de comparabilidade entre os processos de 5L e 100L e um relatório separado para a escala de 100L e 1000L



## Comparabilidade no processo de fabricação



- Não descreve os parâmetros e critérios utilizados para estabelecer a comparabilidade;
- Não informa os lotes avaliados e se seriam da substância ativa ou do produto acabado ou ambos;
- Não há informações no relatório sobre dados de caracterização do produto avaliados pela autoridade russa e se a caracterização foi realizada em um número adequado de lotes da substância ativa e do produto acabado



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Caracterização e Controle de Impurezas



Fonte: <https://dpunion.com.br/control-de-qualidade-conheca-importancia/>

## Impurezas



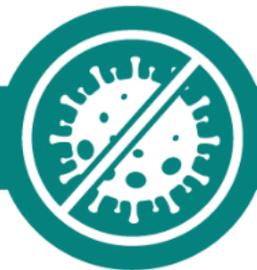
- O relatório informa que o produto não contém impurezas comuns para vacinas vivas ou atenuadas;
- Informa que as principais impurezas são controladas no produto, incluindo DNA e proteína de célula hospedeira;
- Informa que essas impurezas são controladas de acordo com as especificações de qualidade na etapa de controle em processo ou no produto acabado.



## Impurezas



- É possível que existam outras impurezas relacionadas ao produto, como agregados virais e partículas cheias e vazias;
- O relatório não fornece informações sobre remoção e/ou controle de componentes utilizados no processo de fabricação;
- Não menciona a apresentação de uma avaliação de risco para estabelecer quais seriam os limites tolerados para as impurezas.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Controle de Qualidade



Fonte: <https://autolac.com.br/blog/dicas-controle-de-qualidade-laboratorial//>

## Controle de Qualidade



- Apresentou as especificações, controle de qualidade de intermediários no estágio de controles em processo e para liberação do produto acabado;
- As especificações e controles de qualidade foram baseados na Farmacopeia Russa ou em métodos analíticos internos;
- Os parâmetros de qualidade são confirmados por dados de estocagem experimental (estudando a estabilidade do produto) e nos estudos pré-clínicos e clínicos do medicamento.



## Controle de Qualidade

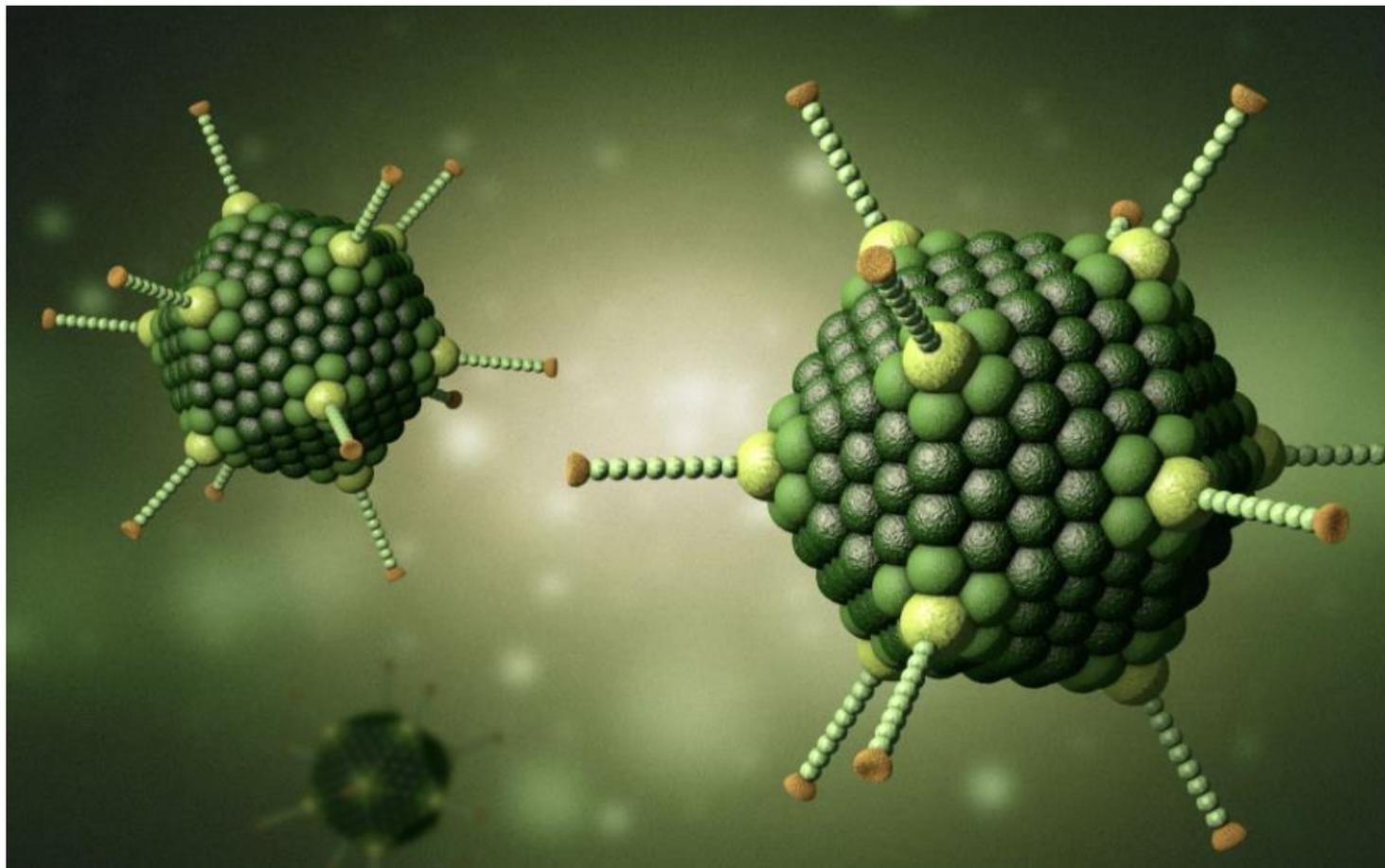


- O relatório não descreve se foram apresentadas as validações para todas as metodologias internas e se estas estavam de acordo com guias reconhecidos internacionalmente;
- O relatório não fornece detalhes sobre a caracterização do produto e seus parâmetros críticos, o número de lotes utilizados para determinar as especificações, a metodologia aplicada para estabelecer os limites das faixas consideradas aceitáveis, além de informações sobre a qualificação ou validação dos métodos, a depender do tipo de teste.

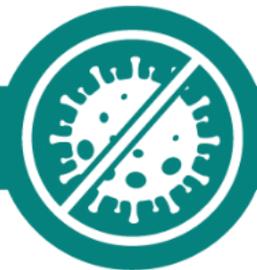


# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Adenovírus replicante na vacina



Fonte: <https://controllab.com/produto/adenovirus-biologia-molecular/>



## Adenovírus Replicante



- A especificação do teste de Segurança Específica, responsável por determinar a presença de adenovírus replicantes (RCA) no produto foi alterada de “**Não mais que 1000 RCA por dose**” para “**Não mais que 50 RCA por dose**”;
- Informa ainda que as normas que determinam a quantidade de RCA na vacina Sputnik V estão em total concordância com as recomendações da FDA.



## Adenovírus Replicante



- Restam incertezas acerca da avaliação adequada da presença de RCAs na vacina, bem como sobre a segurança do limite estabelecido;
- O relatório faz menção a recomendações da FDA de que 33 RCA (baseado em uma dose intratumoral de  $10^{12}$  partículas virais) a 1000 RCA (baseado numa dose intravenosa de  $3 \times 10^{13}$  partículas virais) poderiam ser injetadas no corpo humano, no entanto, nenhuma referência foi fornecida para estes valores.
- Não fica claro o racional utilizado pela autoridade russa para aprovar as especificações propostas para a vacina e como a segurança de tais limites foi determinada.



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Desenvolvimento Farmacêutico



Fonte: <https://www.bio.org/what-biotechnology>

## Desenvolvimento Farmacêutico



- O relatório descreve que o produto foi desenvolvido com base em mais de 20 anos de experiência de trabalho com vetores adenovirais e foi baseado em dados obtidos quando do desenvolvimento de outras vacinas de adenovírus;

## Desenvolvimento Farmacêutico

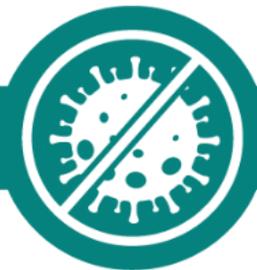


- O relatório não aborda questões críticas do desenvolvimento, como a caracterização de parâmetros adequados de um número suficiente de lotes da vacina, diferenças entre os processos produtivos utilizados, resultados da avaliação da comparabilidade do produto fabricado pelos diferentes processos, mudanças nas metodologias analíticas implementadas durante o desenvolvimento, mudanças nas especificações e seus respectivos limites, entre outros.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Dados Não Clínicos



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Perfil de Segurança Não-Clínica



Fonte: <https://drauziovarella.uol.com.br/genericos/entenda-o-que-sao-estudos-clinicos/>

## Perfil de Segurança Não-Clínica



- Segundo a autoridade, o perfil de segurança de várias vacinas baseadas em adenovírus recombinantes, desenvolvidas pelo Gamaleya, é comparável e não difere significativamente entre as vacinas desenvolvidas e em relação a medicamentos semelhantes;
- São descritos estudos não clínicos conduzidos para avaliação de atividade imunológica e segurança (toxicidade);
- De acordo com o relatório, foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva e de biodistribuição.

## Perfil de Segurança Não-Clínica



- Não foram apresentadas descrições e análises sobre qual o grau de similaridade que as vacinas descritas em literatura possuem com a vacina para justificar o perfil de segurança;
- Nenhuma informação sobre os estudos de segurança e toxicidade foi apresentada, como metodologia, vacinas utilizadas na avaliação e espécies avaliadas, tempo de avaliação, persistência, resultados e análise crítica dos resultados.
- No relatório não são apresentados dados que demonstrem qual o perfil de biodistribuição e persistência in vivo das partículas virais da vacina Sputnik.



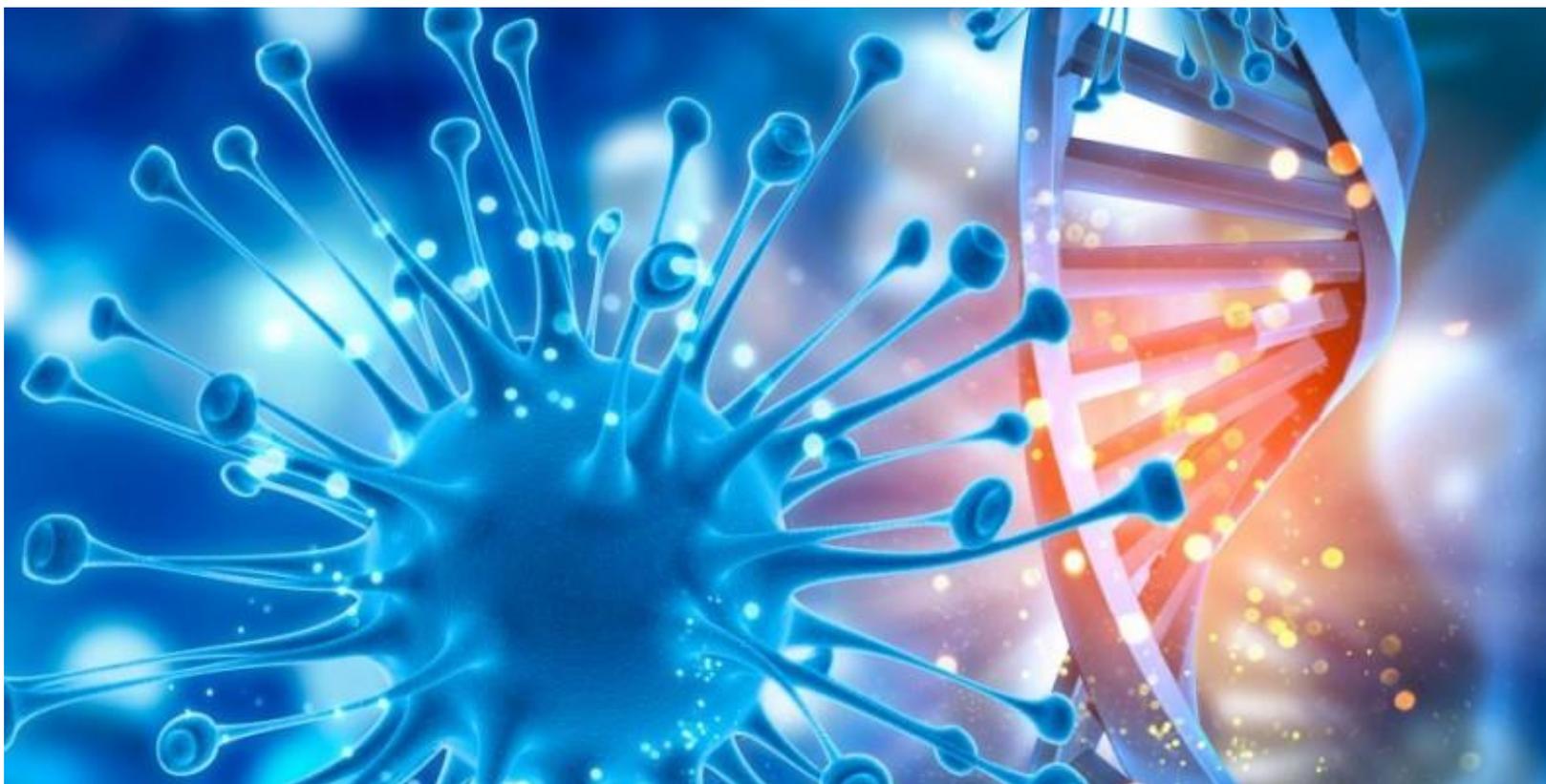
**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

## Dados Clínicos



# CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



Fonte: <https://www.cbnrecife.com/artigo/centro-de-biologia-molecular-para-detectar-covid-19>

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



São relatadas avaliações de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina Sputnik V:

- *Estudo fase 1, 02-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina Gam-COVID-Vac.*

- *Estudo fase 1, 03-Gam-COVID-Vac Lyo-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança e imunogenicidade da vacina liofilizada.*

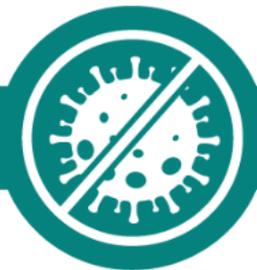
## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



São relatadas avaliações de quatro estudos clínicos conduzidos com a vacina Sputnik V:

- *Estudo fase 2, 05-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo aberto para avaliação da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade em participantes com mais de 60 anos.*

- *Estudo fase 3, 04-Gam-COVID-Vac-2020, um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico em grupos paralelos para avaliação da eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina de vetor combinada Gam-COVID-Vac na prevenção da infecção por coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2.*



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

### Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



O relatório conclui que 100% dos voluntários do grupo de vacinação com Sputnik V apresentaram resposta imune estável.

## Avaliação de Eficácia, Segurança e Imunogenicidade



- A avaliação dos estudos fase 1 e 2 possui a limitação de não apresentar dados de imunogenicidade além de 42 dias após o início da vacinação e por não apresentar descrição e análise sobre a validação ou qualificação;
- Não foi apresentada a frequências das reações adversas relatadas (raras, incomuns, comuns, muito comuns) em todos os estudos. Não há descrição da metodologia para obtenção dos dados de segurança;
- Quanto ao estudo de fase 3, desenho, padronização e avaliação dos desfechos de eficácia e segurança, condução do estudo e desvios de protocolo que ocorreram no estudo estão ausentes no relatório apresentado

## Perfil de Segurança Não-Clínica



- Apenas um subgrupo foi testado para a imunogenicidade de acordo com o informado na descrição do estudo e não apresenta o tempo máximo de resultados disponíveis após o esquema de vacinação completo.
- Não existe uma descrição sobre os ensaios utilizados para avaliação de respostas imunes e também sobre se foram e como foram realizadas as validações desses ensaios do estudo nem sobre as validações dos ensaios para confirmação virológica de Covid.
- Não há considerações sobre o poder estatístico demonstrado com os resultados do estudo.



**CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA**

# Condicionantes para Eventual Aprovação nos Termos da Lei n. 14.124/2021

## São condições fundamentais

- Utilização em caráter controlado e experimental, na condução de estudo de efetividade, com delineamento acordado com a Anvisa e executado conforme Boas Práticas Clínicas;
- Apresentar os dados relativos ao cumprimento das exigências emitidas no processo de Autorização de Uso Emergencial;
- Os lotes a serem destinados ao Brasil devem ser provenientes das plantas produtivas inspecionadas pela Anvisa;

## São condições fundamentais

- Lotes aprovados pelo INCQS contendo minimamente os ensaios de **adenovírus replicante em ambos os componentes** da vacina em nível de substância ativa com resultado de não detectado; **controle adequado de agentes adventícios; partículas infecciosas** na substância ativa e produto terminado; **partículas cheias e vazias** na substância ativa e produto terminado; **expressão do transgene** para a liberação da substância ativa e produto terminado; **carga microbiana, endotoxina, pH e aparência visual** para liberação da substância ativa, teor de polissorbato 80 para o produto terminado; **controle de impurezas**;

## São obrigações do importador

- O importador deverá disponibilizar às unidades de saúde as informações de rótulos e bulas, que sejam importantes para o uso correto do produto, no idioma português;
- O importador deverá considerar no plano de imunização as ações necessárias para evitar os erros programáticos de trocas entre os dois componentes da vacina, devendo haver monitorização e ações contínuas para minimizar o risco e os danos;
- O importador deverá apresentar periodicamente os dados de estabilidade da vacina na medida em que forem sendo obtidos de lotes na mesma escala e local de fabricação daqueles a serem importados para o Brasil;

## São restrições de uso

- A vacina não deverá ser utilizada por pessoas com hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula, gravidez, lactantes, menores de 18 anos, mulheres em idade fértil que desejam engravidar nos próximos meses, enfermidades graves ou não controladas (cardiovascular, respiratória, gastrointestinal, neurológica, insuficiência hepática, insuficiência renal, patologias endócrinas) e antecedentes de anafilaxia (segunda dose da vacina).



## CORONAVÍRUS • COVID - 19 • VACINA

### São restrições de uso

- Não poderão receber essa vacina pessoas que tenham recebido outra vacina contra Covid-19, febre, HIV, hepatite B ou C, antecedentes de qualquer vacinação nas 4 semanas anteriores à potencial data de vacinação, ter recebido imunoglobulinas ou hemoderivados há 3 meses antes da potencial vacinação, recebido tratamentos com imunossupressores, citotóxicos, quimioterapia ou radiação há 36 meses antes da potencial vacinação, terapias com biológicos incluindo anticorpos anticitocinas e outros anticorpos,

## Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa



[www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)